

- brain: reversal by inhibition of the inducible NO synthase // *FASEB J.* – 2000. – V.14. – P.1485-1489.
6. Law A., Gauthier S., Quirion R. Say NO to Alzheimer's disease: the putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type // *Brain Res. Rev.* – 2001. – V.35. – P.73-96.
 7. Lipton S.A., Choi Y.-B., Pan Z.-H., Lei S.Z., Chen H.-S.B., Sucher N.J., Loscalzo J., Singel D.J., Stamler J.S. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds // *Nature.* – 1993. – V.364. – P.626-632.
 8. Manukhina. E.B., Malyshev, I.Yu. Role of nitric oxide in protective effects of adaptation // *Adaptation Biology and Medicine.* (J.Moravec, N.Takeda, P.K.Singal, eds.) Narosa Publishing House, New Delhi. – 2002. – V.3. – P.312-327.
 9. Mattson M.P., Cheng B., Davis D., Bryant K., Lieberburg I., Rydel R.E. Beta-amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity // *J. Neurosci.* – 1992. – P.12. – P.376-389.
 10. Maxwell A.J. Mechanisms of dysfunction of the nitric oxide pathway in vascular diseases // *Nitric Oxide.* – 2002. – V.6. – P.101-124.
 11. McCarty M.F. Vascular nitric oxide, sex hormone replacement, and fish oil may help to prevent Alzheimer's disease by suppressing synthesis of acute-phase cytokines // *Med. Hypotheses.* – 1999. – V.53. – P.369-374.
 12. Morris J.C. The nosology of dementia // *Neurol. Clin.* – 2000. – V.18. – P.773-788.
 13. Torre de la J.C. Alzheimer's disease: How does it start? // *J. Alzheimer's Dis.* – 2002. – V.4. – P.497-512.
 14. Torre de la J.C. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2002. – V.977. – P.196-215.
 15. Torreilles F, Touchon J. Pathogenic theories and intrathecal analysis of the sporadic form of Alzheimer's disease // *Prog. Neurobiol.* – 2002. – V.66. – P.191-203.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

Петрищев Н.Н., Власов Т.Д.

***Государственный медицинский университет им.акад. И.П.Павлова,
Санкт-Петербург***

In clinical practice the functional activity of endothelium is analyzed by means of instrumental method. For this purpose endothelium – dependent vasodilatation has been analyzed in pharmacological probes, probe with

reactive hyperemia, probe with cold and mental stress, etc. For dynamics registration Doppler ultrasonography has been used. The second method of analyses is the laboratory diagnostics – the analysis of different agent concentration in blood produced in endothelium. According to the speed of production in endothelium of different factors it is possible to divide the endothelial substances in the following groups: 1. Factors constantly produced in endothelium and secreted from cells in basolateral direction or in blood (NO, prostacycline); 2. Factors accumulated in endothelium and secreted in the stimulation condition (Von Willebrand factor, P-selectin, etc); 3. Factors without any synthesis practically, but it sharply elevated in endothelium activation (endothelin-1); 4. Factors synthesizing and accumulating in endothelium (tissue factor) or being membrane proteins (receptors) of endothelium (receptor of C-protein). There is a lateral method – the studying of concentration in blood of factors damaged the endothelium. In recent years some drugs influenced on endothelium condition have received the wide using in dysfunction

Одной из причин нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции является дисфункция эндотелия, которая может приводить к спазму сосудов, усиленному тромбообразованию и усиленной адгезии лейкоцитов к эндотелию. Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы:

- ишемия/гипоксия тканей;
- возрастные изменения;
- свободнорадикальное повреждение;
- дислиппротеинемия (гиперхолестеринемия);
- действие избыточных концентраций цитокинов;
- гипергомоцистемия;
- гипергликемия;
- гипертензия;
- эндогенные интоксикации (почечная печеночная недостаточность, панкреатит и др.);
- экзогенные интоксикации (курение и др.);

В широком смысле эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. В последнее время сложилось более узкое представление об эндотелиальной дисфункции как о состоянии эндотелия, при котором имеется недостаточная продукция

оксида азота. Поскольку оксид азота принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия (регуляция сосудистого тонуса, тромборезистентность сосудов, регуляция адгезии лейкоцитов и проницаемости сосудов), а кроме того, является фактором, наиболее чувствительным к повреждению, такое представление о дисфункции эндотелия вполне корректно. Важнейшим фактором нарушения образования и/или биодоступности оксида азота является избыточное образование свободных радикалов, что наблюдается при многих заболеваниях.

В клинической практике функциональную активность эндотелия оценивают преимущественно с помощью инструментальных методов. Для этого исследуют эндотелийзависимую вазодилатацию при фармакологических пробах, пробе с реактивной гиперемией (по изменению напряжения сдвига при прекращении/восстановлении кровотока по плечевой артерии), пробе с холодовым или ментальным стрессом (при исследовании кровотока в миокарде), и некоторые другие. Для регистрации динамики изменения кровотока в различных сосудистых бассейнах используют главным образом ультразвуковую доплерографию. Для оценки динамики тканевой перфузии применяют высокочастотную ультразвуковую доплерографию или лазерную доплерографию. Иногда при исследовании эндотелий-зависимой реакции используют метод окклюзионной плетизмографии. При исследовании кровотока в сердце в отдельных случаях применяется ангиография или позитронно-эмиссионную томографию.

Другим методом оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является лабораторная диагностика - оценка содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии (табл. 1). В настоящее время существуют методики определения в крови практически всех известных веществ, образующихся в эндотелии, однако, не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров эндотелиальной дисфункции образуется не только в эндотелии но и в других клетках.

Таблица 1

Маркеры эндотелия, изменение концентрации которых в крови является признаком эндотелиальной дисфункции.

Показатель	Степень специфичности
Десквамированные эндотелиальные клетки	Очень высокая
Е-селектин	Очень высокая
ICAM-1	Очень высокая
VCAM-1	Очень высокая
Тромбомодулин	Очень высокая
Рецепторы к протеину С	Очень высокая
Аннексин-II	Очень высокая
Простаглицлин	Очень высокая
Тканевой активатор плазминогена t-PA	Очень высокая
P-селектин	Высокая
Фактор Виллебранда (vWF)	Высокая
Ингибитор тканевого фактора (TFPI)	Высокая
Протеин S	Высокая
Оксид азота (NO)	Высокая
Нитриты и нитраты	Средняя
Тканевой фактор (TF)	Средняя
VEGF	Средняя
u-PA	Средняя
Ангиотензин-II	Средняя
Экто-АДФаза	Низкая

По скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом и с их структурой), а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) можно разделить вещества эндотелиального происхождения на следующие группы.

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простаглицлин). Скорость образования этих факторов связана с быстро меняющимися условиями регуляции, в частности, с изменением напряжения сдвига или действием вазоактивных веществ. Почти любое повреждение эндотелия сопровождается либо нарушением синтеза, или биодоступности этой группы веществ. В то же время, образование NO и простаглицлина может увеличиваться при действии на эндотелий липополисахарида и цитокинов. При этом в эндотелии образуется индуцируемые синтаза оксида азота и циклооксигеназа-2, что приводит

к значительному повышению выработки NO, простациклина; эти изменения могут свидетельствовать об активации эндотелия.

2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена). При действии биологически активных веществ, таких как гистамин, тромбин, активированные фрагменты системы комплемента, цитокины и др. происходит высвобождение фактора Виллебранда и t-РА в кровь, и перемещение на мембрану эндотелиоцита Р-селектина с незначительным поступлением его в кровь (растворенный Р-селектин). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.
3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако, резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1). Эти факторы либо экспрессируются на эндотелиоцитах (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин) и частично выделяются в кровь (растворенные ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин), либо преимущественно секретируются и поступают в кровь (эндотелин-1, PAI-1).
4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (тканевой фактор, ТАП) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С). Высвобождение этих факторов в кровь наблюдается при повреждении эндотелия.

Таким образом, можно выделить несколько вариантов изменения функциональной активности эндотелия:

- дисфункция эндотелия (уменьшение синтеза факторов первой группы);
- стимуляция эндотелия (повышение содержания в крови факторов второй группы);
- активация эндотелия (повышение содержания в крови факторов 1-3 групп;
- повреждение эндотелиоцитов (повышение содержания в крови факторов четвертой и второй групп, а также циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов).

Еще одним методом косвенной оценки состояния эндотелия является исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам (медиаторам повреждения эндотелия) относятся:

- гиперхолестеринемия (уровень ЛПНП, ЛПОНП)
- гипергомоцистеинемия
- асимметричный диметиларгинин (ADMA)
- липопротеин (а)

- ксантиноксидаза
- цитокины (ИЛ-1 β , α -ФНО, ИЛ-8 и др.)

Как правило, в конкретной клинической ситуации имеется сразу несколько вариантов изменения функциональной активности эндотелия, поэтому в крови присутствуют самые различные эндотелиальные факторы. В связи с этим, все вышеописанные изменения нередко объединяются термином «дисфункция эндотелия».

Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов, что, в частности, наблюдается при некоторых формах ишемической болезни сердца. С другой стороны нарушения регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) тоже могут приводить к дисфункции эндотелия.

В последние годы широкое применение получили препараты, влияющие на состояние эндотелия при его дисфункции. Кроме того, некоторые группы традиционно используемых препаратов также влияют на эндотелий-зависимые реакции. Можно выделить несколько направлений фармакологической коррекции дисфункции эндотелия:

1. «заместительная» терапия (препараты t-РА, протеин С, нитраты, комплексные препараты [NO-аспирин] и др.);
2. влияние на синтез эндотелиальных факторов (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов 1 типа АТ-II, β -адреноблокаторы, эстрогены, L-аргинин, тетрагидробиптерин, нитроаргинин, антагонисты кальциевых каналов, антагонисты эндотелина, Вессел Дуэ Ф и др.);
3. уменьшение связывание эндотелия с прокоагулянтами (гепарин, низкомолекулярные гепарины, Вессел Дуэ Ф и др.);
4. влияние на метаболизм липопротеидов в сосудистой стенке (статины, эстрогены, Вессел Дуэ Ф и др.);
5. влияние на экспрессию молекул адгезии (L-аргинин, адреноблокаторы, и др.);
6. уменьшение действия повреждающих факторов (антиоксиданты, гепарин, низкомолекулярные гепарины, сулодексид, фолиевая кислота, Вессел Дуэ Ф и др.);
7. влияние на апоптоз эндотелиоцитов (статины, антиоксиданты и др.).

Более точное исследование профиля веществ, образующихся в эндотелии, с оценкой органоспецифичности эндотелиальных факторов и их взаимосвязи с основным заболеванием, является перспективным направлением дальнейших исследований в медицине.